

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr.Dr. W. N e u m a n n

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN CHEMISCHER STRUKTUR UND LÄHMUNGSWIRKUNG
BEI ISOMEREN TRIKRESYLPHOSPHORSÄUREESTERN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Hanns Helmut Bayer
aus Iglau (Mähren)

Würzburg 1958

STANFORD JANE MEDICAL LIBRARY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153517_0217

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr.Dr. W. N e u m a n n

BEZIEHUNGEN ZWISCHEN CHEMISCHER STRUKTUR UND LÄHMUNGSWIRKUNG
BEI ISOMEREN TRIKRESYLPHOSPHORSÄUREESTERN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Hanns Helmut Bayer
aus Iglau (Mähren)

Würzburg 1958

Referent: Privatdozent Dr. D. H e n s c h l e r

Korreferent: Professor Dr.Dr. W. N e u m a n n

Tag der Promotion:

14. 11. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meiner Mutter in Dankbarkeit

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
I. Einleitung	1
a) Toxikologische Bedeutung von Trikresylphosphat	1
b) Vergiftungsbild	4
c) Chemie und technische Bedeutung von Trikresylphosphat	8
II. Die Wirkungsstärken isomerer Trikresylphosphat- Mischester	10
a) Bisherige Untersuchungen	10
b) Eigene Untersuchungen	11
1. Substanzen	11
2. Versuchstiere	14
3. Versuchsanordnung	16
4. Ergebnisse	17
III. Besprechung	18
IV. Zusammenfassung	20
V. Literaturverzeichnis	I

I. E I N L E I T U N G

a) TOXIKOLOGISCHE BEDEUTUNG VON TRIKRESYLPHOSPHAT

Trikresylphosphat hat seit rund sechs Jahrzehnten eine große Anzahl schwerer Vergiftungen verursacht, die selten in Einzelfällen, meist in Form von Gruppen- und Massenvergiftungen, oft mit ausgesprochen wellenförmigem Verlauf, aufgetreten sind.

Die erste bekanntgewordene und zugleich größte dieser Wellen erfaßte in den Jahren 1930 und 1931 mehrere Südstaaten der USA und lähmte nach einer von WEBER (1) zitierten amtlichen Schätzung nicht unter 20000 Menschen in mehr oder minder schwerem Ausmaß. Zunächst wurde an das Vorliegen einer neuartigen Infektionskrankheit gedacht, jedoch ließ sich alsbald bei entsprechenden Erkrankungsfällen der Genuß von "Fluid Extract of Jamaica Ginger" anamnestisch nachweisen (2,3). Dieses 70 % Alkohol enthaltende, häufig angewandte Stomachicum war während der Prohibition zunehmend mit verschiedenen, geschmacksneutralen Substanzen verfälscht worden. In den Chargen, die Lähmungen verursacht hatten, fanden SMITH u. Mitarb. (4-8) neben anderen Verfälschungen 2 % Trikresylphosphat, (bei einer nachfolgenden, kleineren Welle von Vergiftungsfällen waren es 0,5 %), einen Stoff, dessen pharmakologische Eigenschaften damals noch nicht bekannt waren und der offensichtlich für harmlos gehalten wurde. Erst durch Tierversuche der genannten Autoren wurde seine Lähmungswirkung genau erkannt. Zahlreiche Mitteilungen (9-23), die während und nach der Erkrankungswelle erschienen, geben ein eindrucksvolles Bild von der großen soziologischen und medizinischen Bedeutung jenes Ereignisses.

Fast zur selben Zeit, ab Ende 1930, trat eine andere Vergiftungswelle, die ausschließlich Frauen betraf, in mehreren europäischen Ländern auf. Holländischen Untersuchern (24) gelang sehr bald der Nachweis, daß bei diesen Fällen ein mit Trikresylphosphat verfälschtes Apiolpräparat eingenommen worden war. Der Umstand, daß Apiol oder Petersilienkampfer zu dieser Zeit als Abortivum viel gebraucht wurde, erklärt die starke Häufung und weite Streuung der Fälle (25-59). Eine Beobachtung von Lähmung nach Apioleinnahme wurde sogar aus den USA bekannt (60). Zu einer Gruppe von Vergiftungen in der Sowjetunion gab die Verwechslung von Trikresylphosphat mit Vaselineöl in einer Apotheke Anlaß (61).

Das Bekanntwerden des durch Trikresylphosphat in Apiol ausgelösten Vergiftungsbildes durch TER BRAAK (28) ermöglichte auch die Klärung von insgesamt über hundert etwa seit der Jahrhundertwende mitgeteilten Fällen, bei denen nach Behandlung mit "Kreosotum phosphoricum" Lähmungen eingetreten waren (62-72). Bei der Bereitung dieses früher häufig angewendeten Medikaments durch Einwirkenlassen von Phosphorpentoxyd auf Kreosot ist wahrscheinlich ein Teil des im Kreosot enthaltenen o-Kresols zu giftigen Produkten verestert und bei der anschließenden Destillation mit ins Medikament übergegangen, sobald die Siedetemperatur 200°C überstieg. (HENSCHLER (73)).

Eine Vergiftungsmöglichkeit mit Trikresylphosphat, die mit wirtschaftlichen Notzeiten in enger Verbindung steht, ist die mißbräuchliche Verwendung des ölähnlichen Esters als Speiseöl. GROSS u. GROSSE (74) berichten von typischen Erkrankungen in einer Arbeiterfamilie nach dem 1. Weltkrieg und vermuten, daß sich solche Vorkommnisse vielleicht schon damals des öfteren zugetragen haben, nur habe man sie nicht sicher deuten können. 1938 erkrankten in Durban (Südafrika) 68 Personen nach dem Genuß von mit Trikresylphosphat verunreinigtem Sojabohnenöl (75); gleichzeitig trat an Bord eines französischen Kriegsschiffes, das in Durban solches Tafelöl übernommen hatte, eine Massenvergiftung auf (76). Im Juli 1940 wurde in der Feldküche einer

schweizerischen Kompanie Trikresylphosphat, das als Maschinengewehröl mitgeführt wurde, irrtümlich zu 25 % dem Speiseöl beigemischt; dies hatte z.T. schwerwiegende Erkrankungen bei 86 Soldaten zur Folge (77-81). Gruppenvergiftungen infolge mißbräuchlicher Verwendung technischer Öle häuften sich in den Kriegs- und Nachkriegsjahren (82-107) und hörten erst auf, als Nahrungsfette wieder ausreichend verfügbar waren. Daß jedoch die Gefahr von Vergiftungen in Ländern, die Volksschichten mit niederem Lebensstandard aufweisen, auch weiterhin besteht, zeigt ein Bericht von Gruppenerkrankungen in Südafrika aus jüngster Zeit (108).

Eine weitere Vergiftungsquelle für die Bevölkerung ergab sich aus der Verwendung von Trikresylphosphat als Weichmacher in Kunststoffen (106, 109-115). Gegenstände aus solchen Kunststoffen wurden des öfteren in enge Berührung mit Fetten oder Alkohol gebracht, die Trikresylphosphat aus solchen Plastikmassen herauslösen können. Auf diese Weise gelangte der giftige Weichmacher in Nahrungsmittel und wurde so zum Anlaß für eine größere Zahl von Gruppenerkrankungen. Diese kamen z.B. zustande nach dem Genuß von Alkohol, der in einer Apparatur mit Igelitschläuchen destilliert worden war (106), andere nach dem Tragen von Igelitschuhen auf den bloßen Füßen (109, 110). Einmal waren trichloräthylenhaltige Mohn-Preßrückstände mehrere Tage lang in einer Igelit-Einkaufstasche aufbewahrt und dann zum Kuchenbacken verwendet worden (111), in einem weiteren Fall hatte man Butter in einer Igelitfolie aufbewahrt (111).

Darüber hinaus kam es bei der industriellen Herstellung und Verarbeitung von Trikresylphosphat zu gewerblichen Vergiftungen (116-127), wobei die Aufnahme außer auf enteralem Wege wohl auch percutan, vielleicht auch über den Atemtrakt erfolgte (117). Anscheinend können hierbei neben dem typischen Vollbild mit Lähmungen am Skelet auch andersartige chronische Vergiftungssymptome, wie trophische und neurasthenische Störungen, auftreten (123).

b) VERGIFTUNGSBILD

Die Erkrankung bei akuter Vergiftung mit Trikresylphosphat nimmt folgenden Verlauf:

Einige Stunden bis einen Tag nach der Aufnahme des Giftes treten gastrointestinale Störungen auf, die sich in mehr oder weniger heftiger Nausea, Erbrechen, Koliken und Diarrhoeen äußern. Sie fehlen gewöhnlich auch nicht nach der percutanen Resorption, sodaß als Ursache eine örtliche Reizwirkung auf den Intestinaltrakt ausscheidet. Auf dieses Stadium folgt eine völlig erscheinungsfreie "Latenzzeit", die von einer bis zu drei Wochen schwanken kann, im Mittel aber bei 17 Tagen liegt. Danach stellen sich recht plötzlich in den Beinen abnorme Müdigkeit und Schweregefühl, spannende und reiße Wadenschmerzen sowie Kältegefühl ein. Die Schmerzen halten einige Tage bis Wochen an; die Schwäche verdichtet sich innerhalb von 1-3 Tagen zu einer mehr oder weniger vollständigen Lähmung der Muskulatur des Fußes und Unterschenkels mit Fallfuß und Steppergang. In den meisten Fällen wird das Gehen und Stehen bald unmöglich. Im Abstand von etwa einer Woche setzt bei schwerer Vergiftung, beginnend mit den gleichen initialen Schmerzen und Mißempfindungen, eine Lähmung der kurzen Muskeln der Hand ein; hauptsächlich werden der Thenar, die Mm. interossei und lumbricales, weniger stark auch der Hypothenar betroffen. Es resultiert daraus eine Handstellung mit leicht gespreizten Fingern, die einander nicht genähert werden können; sie sind, ähnlich wie bei der Medianuslähmung, in den Grundgelenken überstreckt, in den Endgelenken gebeugt. Der Daumen kann nicht adduziert und nicht opponiert werden. Nur in schwersten Fällen tritt eine Lähmung der langen Extensoren unter Ausbildung einer Fallhand hinzu.

Angaben über Lähmungen der Beuger und Adduktoren am Oberschenkel sind selten; die Muskulatur des Oberarms und Schultergürtels sowie die des Rumpfes bleiben fast immer intakt.

Daraus ist eine Prädisposition dieser schlaffen Lähmungen für die distalen Körperabschnitte, die den längsten peripheren Nervenfasern entsprechen, zu erkennen. Ganz ver-

einzelnt (SCHEID (94), PARNITZKE (110)) findet sich aber auch die Angabe einer Beteiligung motorischer Hirnnervenfasern als Ursache für eine Schwäche der Facialis- und Trigemimusmuskulatur.

Wie neuerdings HENSCHLER (73) an Hand einer vergleichenden Sichtung der klinischen Literatur, sowie vergleichender tierexperimenteller und histologischer Untersuchungen aufzeigte, hängt das Vergiftungsbild zum Teil von der chemischen Beschaffenheit des in den Körper eingedrungenen Esters ab: Es scheint danach der reine Triorthoester mehr unkomplizierte, schlaffe Lähmungen zu bewirken, während die hochgiftigen Mischester und hauptsächlich aus solchen bestehende technische Produkte (s. später) zu vorwiegend spastischen Lähmungen mit ausgeprägten vegetativen Störungen führen.

Die Progredienz der peripheren Lähmungen hält höchstens drei Wochen lang an; von da ab bleibt der Zustand zunächst unverändert. In allen betroffenen Muskelbereichen kommt es zu hochgradigen Atrophien, deren rasches Einsetzen gegen die Annahme einer Inaktivitätsatrophie spricht: Eher sind hier trophische Störungen als überwiegende Ursache anzunehmen. In die gleiche Richtung deuten auch die sehr konstanten und hartnäckigen Symptome der Kälte, Cyanose, Hyperhidrose, Marmorierung und oft langdauernden Druckschmerzhaftigkeit in den betroffenen Bereichen. PARNITZKE (110) sieht diese wie die anfänglichen gastrointestinalen Störungen und die initialen Mißempfindungen als Folge von Gefäßspasmen an, die von geschädigten vegetativen Zentren im Zentralnervensystem ausgelöst sind.

Die elektrischen Befunde an der geschädigten Muskulatur werden dementsprechend und übereinstimmend folgendermaßen gefunden: Während die faradische Erregbarkeit schnell völlig verlorenggeht, findet sich bei galvanischer Reizung zunächst eine fortschreitende Erhöhung der Chronaxiewerte, bis nach etwa vier Wochen komplette Entartungsreaktion mit träger, wurmförmiger Zuckung vorliegt. Diese überdauert oftmals die Restitution des Muskels und ist daher kein Zeichen für eine schlechte Prognose (110), wie vielfach angenommen worden war.

Die gesamte Sensibilität wurde fast ausnahmslos nor-

mal gefunden. Auch eine Beeinträchtigung des Sensoriums gehört nicht zum Bilde dieser Vergiftung. Dagegen findet sich vereinzelt (83, 122) die Angabe von zentralen Gleichgewichtsstörungen mit ROMBERG'schem Phänomen.

Häufig werden in den neueren Arbeiten leichte Blasenstörungen angegeben, die sich aber meist mehr oder weniger rasch zurückbilden. Seltener sind Inkontinenzen des Rektums sowie Potenzstörungen.

Große Bedeutung kommt dem Reflexverhalten zu. Eine beim Einsetzen der Lähmungen vorhandene Steigerung des Patellarsehnenreflexes war schon von LOEWENFELD (66) beobachtet worden. Diese Steigerung weicht zwar in manchen Fällen einem Aufsteigen der schlaffen Lähmung über das Kniegelenk, kehrt jedoch nach deren Rückgang allmählich wieder und ist dann sehr beständig. Sie ist in einem beachtlichen Teil der Fälle verbunden mit einer verbreiterten reflexogenen Zone sowie vielfach auch mit Patellarklonus. Der Achillessehnenreflex ist bei der Untersuchung zwar meist nicht auslösbar, jedoch schwindet auch er erst bei der Ausbildung der Fußlähmung und geht ihr nicht etwa voraus. Nach dem Rückgang der schlaffen Fußlähmung kehrt er wieder und erfährt dann nicht selten ebenfalls eine pathologische Steigerung, oft verbunden mit Fußklonus. Bereits im Frühstadium der Erkrankung kommt es beim Schlag gegen die Achillessehne oder die Medioplantargegend zu einem pathologischen Überspringen des Reizes auf die Beuger und Adduktoren des Oberschenkels im Sinne einer allgemein gesteigerten Reflexerregbarkeit. (GUILLAIN u. MOLLARET (89)). - Das Bestreichen der Fußsohle wird in den frühen Stadien, der Lähmung entsprechend, überhaupt nicht beantwortet; später bildet sich oft ein BABINSKI'sches Zeichen aus und bleibt dann lange bestehen. Die Bauchdeckenreflexe findet man meist normal bis lebhaft. Die Reflexe der oberen Extremität sind im Beginn der Lähmungen manchmal abgeschwächt; nach Restitution der schlaffen Paresen normalisieren sie sich meist, können aber auch lebhaft werden.

Nach SCHEID (94) ist das Auftreten fibrillärer Zuckungen als Ausdruck einer Affektion der motorischen Vorderhornzellen recht häufig und einige Wochen nach dem Einsetzen der

Lähmungen am stärksten ausgeprägt. Betroffen sind davon nicht allein die befallenen, sondern in weit größerem Umfang benachbarte, voll leistungsfähige Muskelgruppen.

Die Untersuchung des Liquors hatte vielfach normale Ergebnisse; einige Autoren (21, 94, 110, 119) fanden jedoch in einem Teil ihrer Fälle eine geringe, uncharakteristische Eiweißvermehrung.

Der Rückgang der schlaffen Paresen erfolgt in der umgekehrten Reihenfolge des Auftretens: Nach 5-6 Monaten bildet sich die Fallhand zurück, nach etwa einem Jahr sind durch Erholung der kurzen Muskeln wieder feine, koordinierte Bewegungen der Hände möglich, und nach 18 Monaten bis zwei Jahren ist, außer in den schwersten Fällen, auch auf eine Restitution der Beine und Füße zu hoffen. Ein dauerndes Zurückbleiben schlaffer Lähmungen zählt nach den gemachten Erfahrungen zu den größten Seltenheiten. Jedoch trübt ein Umstand die Prognose, der erst nach frühestens zwei Jahren genauer beurteilt werden kann: Das Reflexverhalten spricht in solchen Fällen von Anfang an für das Vorliegen einer spastischen Komponente, also für eine kombinierte Schädigung von peripherem und zentralem motorischen Neuron. Da aber ein zentraler Schaden nur bei intaktem peripheren Neuron sichtbar wird, kommt es nach Rückgang der schlaffen Lähmung zu einem sog. "Symptomenwandel": Schlaff gelähmte Muskelgruppen gehen kontinuierlich in den Zustand der Spastik über. Diese Erscheinung ist fast nur an der unteren Extremität, und dann nur bei den schwerer Vergifteten zu beobachten. In selteneren Fällen bestehen zeitweise nebeneinander schlaffe Lähmungen am Extremitätenende und spastische Lähmungen weiter proximal, sodaß das Bild vorübergehend einer amyotrophischen Lateralsklerose ähnelt. Der Endzustand ist in allen diesen Fällen eine spastische Paraplegie der unteren Extremitäten mit Adduktorenspasmus und beidseitigem Pes equinus. Selbst diese Komplikation verhindert jedoch nach PARNITZKE (110) nicht unbedingt die Wiederherstellung der Gehfähigkeit, da nach seinen Beobachtungen eine erstaunliche Anpassung des Körpers an spastische Zustände in den Beinen möglich ist: Häufig sei letztlich am Gang nichts Auffälliges mehr, und alles, was als Zeichen der über-

standenen Vergiftung dauernd zurückbleibe, seien die subjektiv nicht mehr störenden Restsymptome eines gesteigerten Patellar- und Achillessehnenreflexes sowie zuweilen eines BABINSKI'schen Zeichens.

Über den Verlauf bei Aufnahme extrem hoher Dosen von Trikresylphosphat gibt ein Fall von VONDERAHE (17) Auskunft, bei dem nach Genuß großer Mengen von Jamaica Ginger der Tod eintrat. Hier kam es, gleichlaufend mit dem Eintritt der peripheren Lähmungen, zu kompletter Inkontinenz der Blase und des Rektums, zu Sprach- und Schluckstörungen und endlich zu zentraler Atemlähmung, an welcher die Patientin starb, also zu dem Bild einer Bulbärparalyse. Jedoch scheint ein tödlicher Ausgang, außer vielleicht noch bei einem von SCHMITT (100) mitgeteilten Fall, sonst nicht vorgekommen zu sein.

Eine causale Therapie ist noch nicht bekannt. Medikamentös wurde mit hohen Dosen von Vitamin B₁ und E, sowie mit Strychnin, Prostigmin und Acetylcholin eine günstige Beeinflussung angestrebt und mit der Kombination von Insulin und Traubenzucker eine allgemeine Kräftigung versucht. Hinzu kam Bettruhe mit sorgfältiger Lagerung der Beine zur Vermeidung von Verbildung n, Diathermie, Galvanisation, Bäder, Massagen, Bewegungsübungen und andere physikalische Maßnahmen. Es erscheint jedoch auch durch sorgfältigste Beachtung dieser symptomatischen Therapie eine echte Beeinflussung der Krankheit weder in der Ausprägung, noch in der Dauer möglich.

Von verwandten Krankheitsbildern, insbesondere den "klassischen" toxischen Polyneuritiden, ist die Trikresylphosphatlähmung durch ihr kennzeichnendes Reflexverhalten und das Fehlen von Sensibilitätsstörungen gut abzugrenzen.

c) CHEMIE UND TECHNISCHE BEDEUTUNG VON TRIKRESYLPHOSPHAT

Erstmals wurde ein Trikresylphosphat 1883 durch HEIM (128) dargestellt durch Reaktion von o-Kresol mit Phosphoroxychlorid. Infolge der chemischen und physikalischen Eigenschaften (hoher Siedepunkt, hoher Flammpunkt, hohe Dichte,

geringe Flüchtigkeit, Unlöslichkeit in Wasser bei guter Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, chemische Reaktionsfähigkeit sowie Geruch-, Geschmack- und Farblosigkeit) fand Trikresylphosphat bald verbreitete technische Verwendung; auch heute noch scheint es in vielen Industriezweigen schwer entbehrlich. Von den häufigsten Verwendungsmöglichkeiten seien genannt: (LEHMANN u. FLURY (129), HEESCH (130))

1. Erhöhung der schmiertechnischen Eigenschaften von Ölen,
2. Rückgewinnung phenolischer Körper aus den ammoniakalischen Abwässern der Kokereien,
3. Sperrflüssigkeit in physikalisch-technischen Meßapparaten,
4. Bremsflüssigkeit für hydraulische Bremsen,
5. Zusatz bei Lacken und Farben sowie bei der Ledergerbung,
6. Weichmacher für Nitrozellulose, Harze und neuere Kunststoffe,
7. Gelatinierungsmittel für Kollodiumwollen,
8. 1%iger Zusatz in Feuerlöschern zur Verhinderung der Phosgenbildung aus Tetrachlorkohlenstoff,
9. Zusatz zu Treibstoffen.

Zunächst waren jahrzehntelang technische Trikresylphosphate in Verwendung, die aus Kresolen mit hohem o-Kresol-Gehalt hergestellt waren, bis SMITH u. Mitarb. (4, 5) anlässlich der Jake-Paralysis die Giftigkeit erkannten und nachwiesen, daß die Toxizität an den Gehalt an gebundenem o-Kresol geknüpft sei. Seither war es das Bestreben der Industrie, bei der Herstellung von Trikresylphosphaten den Orthogehalt des Ausgangskresols auf möglichst niedrige Werte herabzudrücken. Trotzdem verwendete man in Deutschland noch bis lange nach dem 2. Weltkrieg Trikresylphosphate, deren Gehalt an gebundenem o-Kresol zwischen 25 und 40 % schwankte. Seit einigen Jahren benutzt man z.T. für die Herstellung Kresole, in denen der Ortho-Gehalt auf 2-3 % gesenkt ist. Aber auch diesen "ortho-armen" modernen Präparaten kommt, wie NEUMANN u. HENSCH-

LER (131) zeigen konnten, noch eine relativ hohe Toxizität zu; sie beläuft sich auf etwa ein Drittel von der des Triorthokresylphosphats.

Daraufhin wurden im Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg systematische Untersuchungen mit dem Ziel eingeleitet, die Wirkungsstärken von Triorthokresylphosphat, Mustern von technischen Trikresylphosphaten mit rund 30 % Ortho-Anteil und solchen mit rund 3 % Ortho-Anteil im Ausgangskresol genauer festzulegen. Entgegen aller Erwartung erreichten dabei die älteren Trikresylphosphate mit rund 30 % o-Anteil eine Giftigkeit, die zehnfach über der von Triorthokresylphosphat lag (131). Die hier vorgelegte Arbeit sollte dazu beitragen, diese überraschenden Zusammenhänge aufzuklären.

II. DIE WIRKUNGSSTÄRKEN ISOMERER TRIKRESYL- PHOSPHAT - MISCHESTER

a) BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN

Nachdem SMITH u. Mitarb. (4) der chemisch-analytische und tierexperimentelle Nachweis von Trikresylphosphat im Jamaica Ginger gelungen war, fanden sie in Untersuchungen an verschiedenen Tierarten, daß von den drei einheitlich aufgebauten isomeren Trikresylphosphorsäureestern (Triorthokresylphosphat, Trimetakresylphosphat und Triparakresylphosphat) nur das Triorthokresylphosphat die Wirkungen der giftigen Chargen des Ingwerextrakts besaß, während sich Trimeta- und Triparakresylphosphat als ungiftig erwiesen. Die so begonnenen Bemühungen um strukturelle Zuordnung der neuentdeckten neurotoxischen Wirkung setzten SMITH u. Mitarb. mit weiteren Arbeiten fort (5,6,8). Nach ergänzenden neueren Untersuchungen (HINE u. Mitarb. (132)) an einer Anzahl strukturverwandter Arylphosphate müssen für die protrahierte und persistente neurotoxische Wirkung von Arylphosphaten folgende Bedingungen erfüllt sein:

1. Dreifache phenolische Veresterung,
2. Substitution an einem Arylrest durch eine Methylgruppe in Orthostellung.

Bei der zweiten Bedingung aber blieb bisher ungeklärt, inwieweit die Anzahl der Orthokresyl-Reste die Wirkungsstärke bestimmt. In der vorgelegten Untersuchung sollten daher alle isomeren Trikresylphosphorsäureester auf ihre Lähmungswirkung vergleichend toxikologisch geprüft werden.

Die Existenz der genannten Mischester in technischen Trikresylphosphaten wird schon von GROSS u. GROSSE (74) diskutiert. Sie vermuten jedoch in Isomerengemischen mit verschiedenen Orthokresol-Gehalten eine zwar von den Mischestern getragene, aber dem Ortho-Gehalt proportionale Toxizität, deren Maximum im Triorthokresylphosphat liegen sollte. Eine experimentelle Prüfung dieser Verhältnisse erfolgte nicht, da die Mischester schwierig herzustellen sind. Die wiedergegebene Auffassung wurde von den meisten nachfolgenden Autoren übernommen. Erst WURZSCHMITT (133) weist auf diese weiterbestehende Unsicherheit hin und läßt die Frage der Toxizität von Mischestern offen. Zwei Mischester sind schon von HINE u. Mitarb. (132) untersucht worden, jedoch gestatten ihre Experimente an wenig Tieren einer gemischten Population keine Schlüsse auf die wirklichen Beziehungen zwischen chemischer Konfiguration und Wirkungsstärke.

b) EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Substanzen

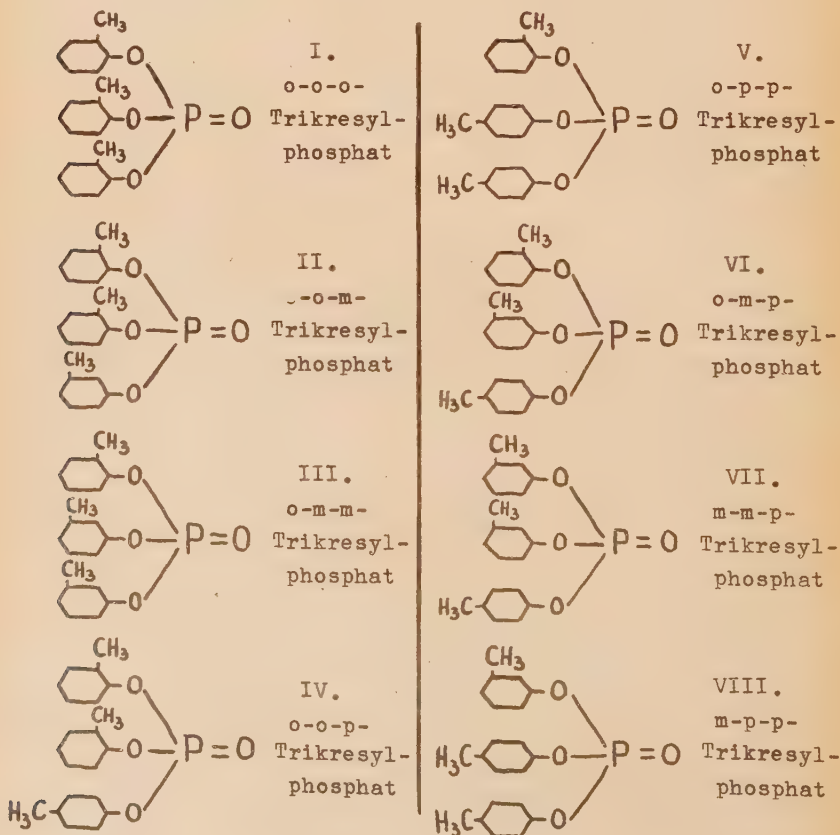
Die Darstellung der verwendeten Trikresylphosphat-Mischester ^{x)} erfolgte, ausgehend von Phosphoroxychlorid, durch stufenweisen Aufbau mit chemisch reinen Kresolen, wie

x) Der Farbwerke Hoechst AG, die sämtliche in dieser Arbeit geprüften Phosphorsäureester herstellte, sei an dieser Stelle bestens gedankt.

sie aus den sauren Ölen der Teerdestillation durch mehrfache Fraktionierung gewonnen werden können. Die zum Vergleich eingesetzten Präparate Triorthokresylphosphat und Trikresylphosphat aus Rohkresol DAB 4 M wurden durch Einwirkung von Phosphoroxchlorid auf o-Kresol bzw. Rohkresol gewonnen.

Alle Mischester sind farblose, leicht opaleszierende, spezifisch schwere ($\rho = 1,18$), ölige Flüssigkeiten, die sich im Aussehen weder voneinander selbst, noch von Triorthokresylphosphat oder technischen Trikresylphosphaten deutlich unterscheiden.

Die chemischen Formeln der untersuchten Individuen lassen sich wie folgt wiedergeben:



Die Analyse auf isomere Kresole^{x)}(vgl.Tab.1) erfolgte nach der chromatographischen Methode von STOLTENBERG (134). Die angegebenen Werte sind bereits von den nach Hydrolyse der Ester nachgewiesenen Kresolmengen auf den Prozentgehalt als Ester-Mol umgerechnet.(TKP = Trikresylphosphat,MG = 368;TPP = Triphenylphosphat,MG = 326).

Tab.1:Anteile der isomeren Kresole in den untersuchten Trikresylphosphaten.

Präparat	% o-TKP Mol 368	% m-TKP Mol 368	% p-TKP Mol 368	% TPP Mol 326
o-o-o-TKP	98 ^{x))}	0-0,2	0,5	1,7
o-o-m-TKP	61	33,5	0,5	2,5
o-m-m-TKP	31,6	64,5	1,2	2,5
o-o-p-TKP	63	0,3	31,0	4
o-p-p-TKP	29,0/28,5	0	64,0	2
o-m-p-TKP	31/30	29,0	30,2	1
m-m-p-TKP	0,2	64,0	32,0	0,5
m-p-p-TKP	0,2	30,5	64,0	2
Phosphat aus Rohkresol				
DAB 4 M	26,9/26,4	33,8/36,0	15,1/16,5	1,9/1,9

x)):Differenz aus den ultrarot-spektrographisch ermittelten Gehalten an m- und p-Kresol sowie Phenol.

Einschränkend ist den Werten der Tabelle hinzuzufügen,daß nach der STOLTENBERG'schen Methode ermittelte Gehalte über 50 % an o-Kresol etwas zu niedrig liegen,da die aus diazotiertem p-Nitranilin mit o-Kresol entstehenden Monoazofarbstoffe von Monochlorbenzol nicht voll gelöst werden.Die genannte Fehlerquelle gewinnt mit steigendem Ortho-Gehalt des untersuchten Kresolgemischs an Bedeutung.Die wahren Ortho-Gehalte aller mit Ausnahme der "ortho-freien" Ester dürften

x):Die Analysen wurden dankenswerterweise von der Farbwerke Hoechst AG übernommen.

daher wenig höher liegen, als in der Tabelle angegeben, und sich den theoretischen Ortho-Gehalten von $33 \frac{1}{3}$ bzw. $66 \frac{2}{3} \%$ nähern.

Die Siedepunkte aller isomeren Trikresylphosphate bestimmten wir in einer Allglas-Schliff-Vakuumdestillations-apparatur. Der während der Bestimmungen in der Apparatur herrschende Druck wurde mit Hilfe eines Ionisations-Vakuum-meßgeräts zu $8 \cdot 10^{-1}$ mm Hg bestimmt. Es ergab sich die folgende Skala:

Tab.2: Siedepunkte aller isomeren Trikresylphosphor-säureester bei $8 \cdot 10^{-1}$ mm Hg.

o-o-o-TKP	196,0-196,5 °C
o-o-m-TKP	198,5-199,0
o-m-m-TKP	204,0-204,5
o-o-p-TKP	204,5-205,0
m-m-m-TKP	208,0-208,5
o-p-p-TKP	208,5-209,0
o-m-p-TKP	209,5-210,0
m-m-p-TKP	211,0-211,5
m-p-p-TKP	214,0-215,0
p-p-p-TKP	216

Während für die Mischester Literaturwerte nicht gefunden werden konnten, zeigte ein von BURROWS (135) für Triorthokresylphosphat angegebenes Druck-Temperatur-Siede-diagramm mit unserem Wert volle Übereinstimmung.

2. Versuchstiere

Bei der Wahl der Versuchstiere muß man bestrebt sein, eine Spezies zu benutzen, deren Vergiftungstyp dem des Menschen möglichst ähnlich ist. Da aber Trikresyl-phosphat bei den verschiedenen Tierarten sehr verschieden wirkt, ist dies nicht ohne weiteres möglich.

Nagetiere erweisen sich für die Testung von Trikre-sylphosphaten als ungeeignet. Die Ratte ist bei jeder Appli-

kationsform weitgehend refraktär (8,136); die Ursache dafür ist noch nicht bekannt. Mäuse sind relativ unempfindlich: Sie erkranken erst nach hohen Dosen, erleiden dann regelmäßig Durchfälle, zeigen aber nur ganz inkonstant schlaffe Lähmungen der Extremitäten und lassen dann die beim Menschen typische Latenzzeit vermissen (137). Bei Kaninchen und Meerschweinchen kommt es zu Durchfällen, einige Tage nach der Giftaufnahme treten allgemeines Muskelzittern, Übererregbarkeit und Rigor auf, dann, meist nach einigen weiteren Tagen, verbreitete Muskelschwäche mit Übergang in generalisierte schlaffe Lähmung und Tod an Atemparalyse (8,54,74).

Ein der menschlichen Trikresylphosphatvergiftung weitgehend ähnliches Erscheinungsbild bietet die Katze. Nach initialen Durchfällen und einer konstanten Latenzperiode kommt es bei ihr zur schlaffen Lähmung der distalen Partien der Hinterläufe, etwas später auch der Vorderläufe. Häufiger als beim Menschen sind Sphinkterinsuffizienzen. Dieser Zustand kann monatelang stationär bleiben. Wegen der schlechten Resorption des Giftes aus dem Magendarmtrakt muß die Substanz bei dieser Tierart intramuskulär appliziert werden.

Hühner erweisen sich für toxikologische Untersuchungen von Trikresylphosphaten als recht brauchbar. Es fehlen bei ihnen die intestinalen Erscheinungen; Latenzzeit und Verteilung der Lähmungen ähneln jedoch denen beim Menschen und zeigen eine gute Abhängigkeit von der zugeführten Dosis (8).

Die hier gestellte Aufgabe erforderte die Feststellung einer Reihe von Wirkungsschwellen, weshalb die Benutzung eines großen und möglichst homogenen Tierkollektivs angezeigt erschien. Wir wählten daher etwa 4 Monate alte Junghennen der Rasse "Rebhuhnfarbene Italiener" mit Gewichten von 500 bis 800 g aus einem einheitlichen Brutansatz, da frühere Versuche (73) gezeigt hatten, daß hierdurch die sonst beträchtliche Streubreite auf ein tragbares Maß reduziert werden kann.

3. Versuchsanordnung

Von allen Substanzen wurden Verdünnungen mit Olivenöl im Volumverhältnis 1:1 angefertigt. Die für die einzelnen Tiere nach deren Gewicht errechneten Mengen dieser Verdünnungen wurden dann mit der Tuberkulinspritze in Gelatine kapseln der Größen 0,5 und 1 cm³ eingefüllt, die Kapseln verschlossen und den Hühnern in den Kropf verabfolgt. Für jede Dosierungsstufe wurden zwei Hühner eingesetzt. Die Tiere wurden gemeinsam im freien Auslauf gehalten und konnten beliebig Nahrung aufnehmen. Der Zustand jedes Tieres wurde über die ganze Dauer des Versuchs täglich beobachtet und der Befund mit einem der folgenden Symbole aufgezeichnet:

Erscheinungsfrei;



leichte Unsicherheit beim Gang;



deutliche Schwäche mit Abknicken der Läufe;



schwere Schwäche, Stehen und Laufen nur vorübergehend möglich;



beide Läufe gelähmt, Stehen unmöglich;



Tod an Atemlähmung;



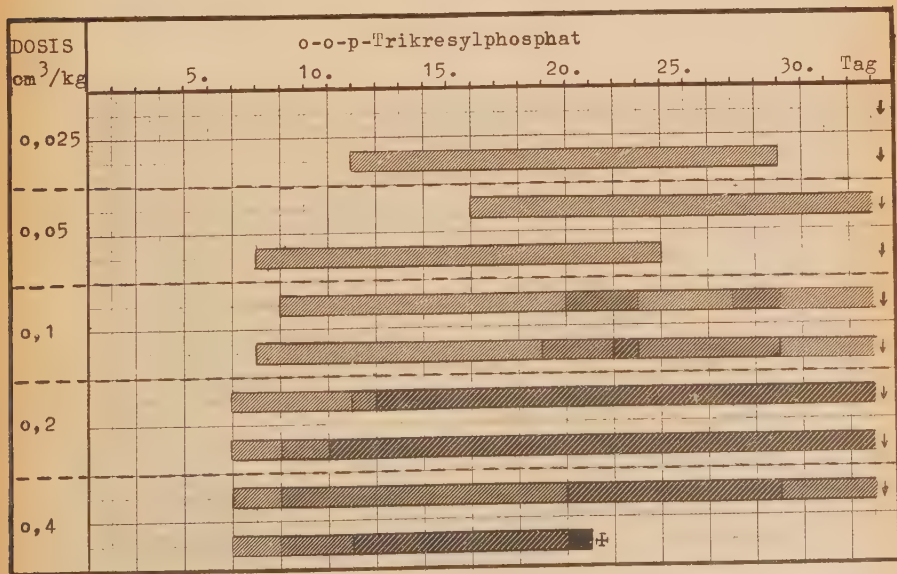
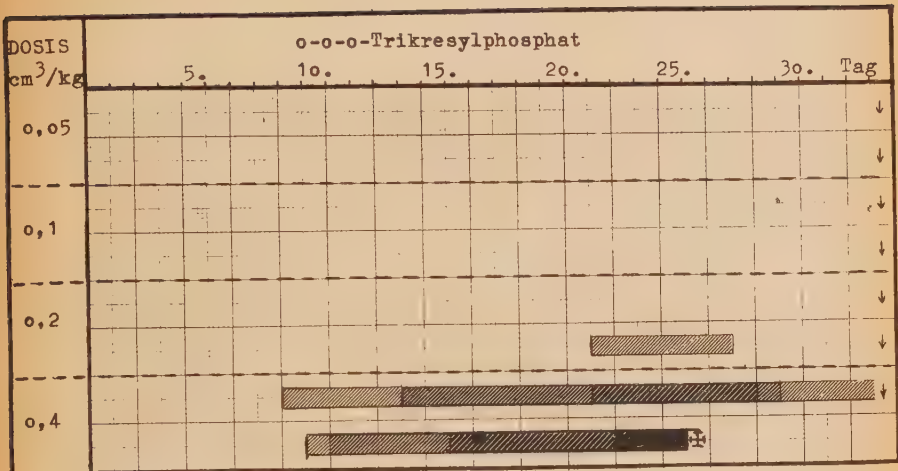
Tod an unspezifischer Ursache;

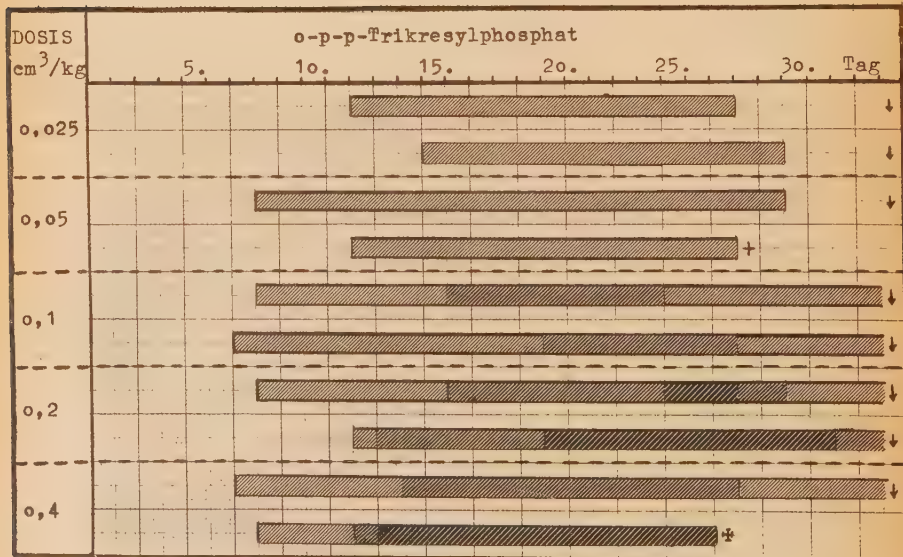
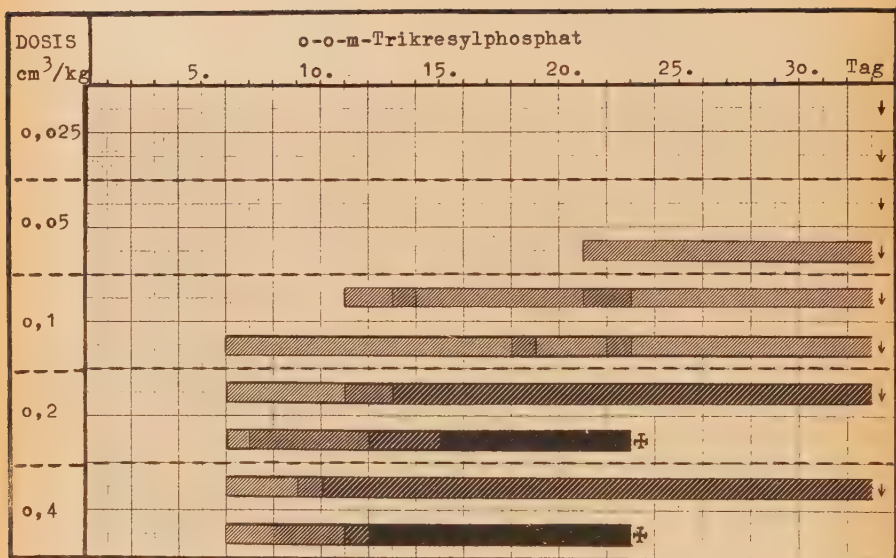


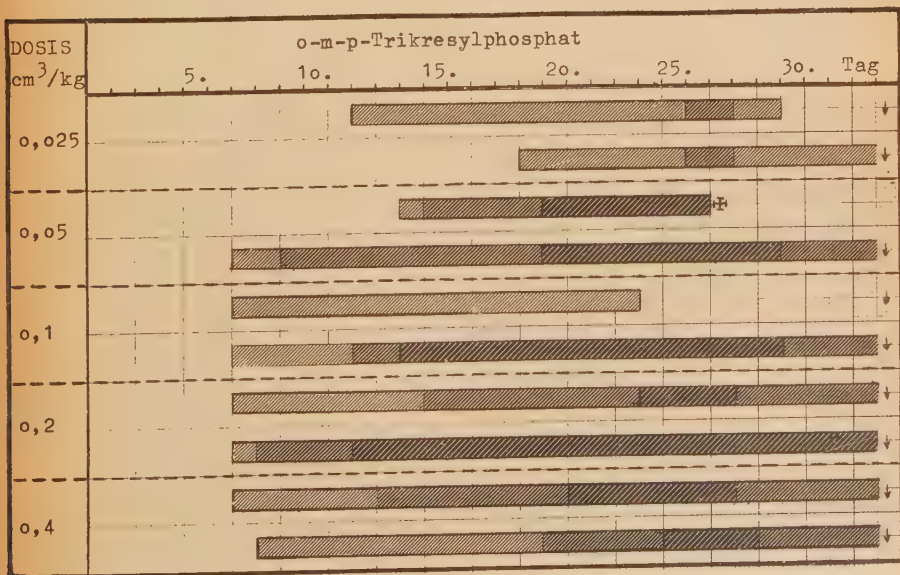
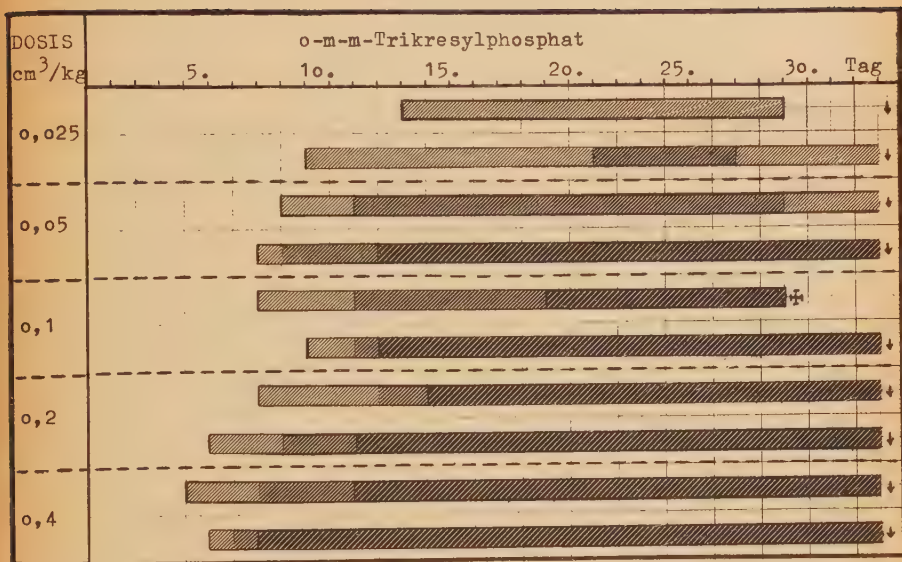
Tötung am Ende des Versuchs.

In dieser Weise wurde der Verlauf der Vergiftung über etwa einen Monat verfolgt. Bei in zweitägigen Abständen ausgeführten Wägungen wurde festgestellt, daß erkrankte Tiere stark an Gewicht verloren, während das Gewicht der erscheinungsfrei gebliebenen Tiere kontinuierlich anstieg.

Lähmungen der Flügel wurden von uns nicht beobachtet. Den Fällen von Atemlähmung ging immer eine langdauernde und stetig sich steigende Dyspnoe voraus. Zuletzt atmeten







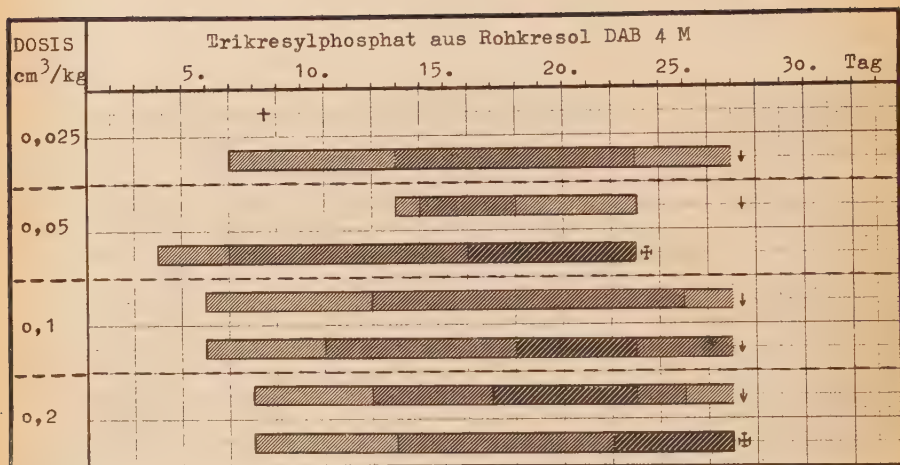


Abb.1 : Wirkungsstärken von Triorthokresylphosphat und isomeren Trikresylphosphorsäure-Mischestern bei einmaliger Verabfolgung an Hühner. Zum Vergleich ist ein technisches Trikresylphosphat älterer Fertigung (aus Rohkresol DAB 4 M) mitgeführt. -Versuchsplan und Verlauf. -Zur besseren Vergleichsmöglichkeit sind in der Anordnung die einzelnen Isomeren mit steigender Wirksamkeit gestaffelt. Für jede Dosierung 2 Tiere. Schwere der Lähmungssymptome der Schattierung entsprechend. Symbole vgl. S.16.

die Tiere nur noch in langen Abständen mühsam mit weitgeöffnetem Schnabel.-Zwei mitgeführte Kontrolltiere blieben während der ganzen Dauer der Versuche erscheinungsfrei.

Dosierungsplan und Verlauf der Versuche sind in Abb.1 graphisch dargestellt.

4. Ergebnisse

Zunächst gestatten die Verläufe den Schluß, daß alle orthokresylhaltigen Trikresylphosphat-Mischester Lähmungen erzeugen. Die beiden orthokresylfreien Mischester (m-m-p-TKP und m-p-p-TKP) erweisen sich dagegen in der hohen Dosierung von $2,5 \text{ cm}^3/\text{kg}$ als unwirksam.

Die quantitative Auswertung ergibt, daß den Mono-o-Estern die stärkste Giftwirkung zukommt. Die geringen Unterschiede innerhalb der drei Vertreter (o-m-p-TKP > o-m-m-TKP > o-p-p-TKP) sind möglicherweise nur durch die individuell etwas schwankende Empfindlichkeit der Tiere bedingt; im Durchschnitt beträgt die Wirkungsschwelle für diese drei Verbindungen $0,025 \text{ cm}^3/\text{kg}$. Gleich stark wirksam ist das vergleichsweise eingesetzte Trikresylphosphat aus Rohkresol DAB 4 M mit rund 30 % gebundenem Orthokresol-Anteil.

Bei den Di-o-Estern scheint das o-o-p-Isomere etwas stärker wirksam als o-o-m-Trikresylphosphat. Für beide läßt sich die Wirkungsschwelle auf $0,05 \text{ cm}^3/\text{kg}$ ansetzen; sie weisen also etwa die halbe Toxizität der Mono-o-Ester auf.

Für den Triorthoester endlich liegt die Wirkungsschwelle zwischen den Dosen $0,2$ und $0,4 \text{ cm}^3/\text{kg}$ und erreicht damit nur etwa $1/10$ der Toxizität sowohl der Mono-o-Ester, als auch der technischen Produkte mit rund 30 % Ortho-Anteil. Es bestätigt sich so erneut die von NEUMANN u. HENSCHLER (131) zwischen diesem älteren technischen Trikresylphosphat und Triorthokresylphosphat ermittelte Relation.

Insgesamt ergibt sich für die Toxizitäten der Mono-o-Ester zu den Di-o-Estern und zum Tri-o-Ester ein Verhältnis von $10 : 5 : 1$; die Zusammenhänge sind übersichtlich

in Abb.2 dargestellt.

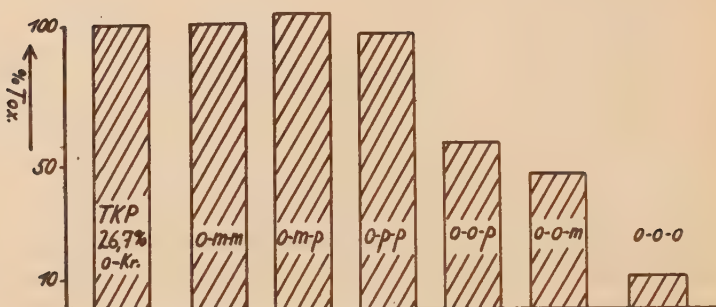


Abb.2: Relative Toxizität isomerer Trikresylphosphate.- Mono-o-Ester (o-m-m;o-m-p;o-p-p),Di-o-Ester (o-o-p;o-o-m),Triorthoester (o-o-o).-Zum Vergleich ein technisches Trikresylphosphat mit 26,7 % Orthogehalt.

III. B E S P R E C H U N G

Die vorliegende toxikologische Untersuchung der Trikresylphosphat-Mischester führte zu einem an sich überraschenden, jedoch nach den Befunden von NEUMANN u. HENSCHLER (131) im Prinzip erwarteten Ergebnis: Trikresylphosphat-Mischester mit nur einer oder zwei Orthokresyl-Konfigurationen im Molekül wirken stärker als Triorthokresylphosphat. Demnach geht die Toxizität solcher Verbindungen und auch ihrer Gemische dem Gehalt an gebundenem o-Kresol nicht parallel. Es liegt vielmehr der unseres Wissens bisher noch nicht beschriebene Fall vor, daß die Stoffe mit einer toxophoren Gruppe in ihrer Giftigkeit die Stoffe mit zwei, und diese wiederum die Stoffe mit drei solchen Gruppen bedeutend übertreffen. Damit ist aber auch die unerwartet hohe Toxizität

der älteren technischen Trikresylphosphate erklärt. Denn diese enthielten rund 30 % gebundenes o-Kresol, bestanden also hauptsächlich aus Mono-o-Estern. HENSCHLER (73) hat in einer statistischen Berechnung die theoretischen Anteile der Mono- und Di-o-Ester sowie des Tri-o-Esters in technischen Trikresylphosphaten mit variablem Ortho-Gehalt ermittelt; danach ergibt sich ein Maximum an Mono-o-Estern bei $33 \frac{1}{3}$ % gebundenem o-Kresol. Dieses liegt ganz in der Nähe der Ortho-Gehalte dieser technischen Produkte. Es dürfen darum die in Deutschland bis in die Nachkriegsjahre hinein verwendeten technischen Trikresylphosphate als die Produkte gelten, denen vergleichsweise die höchste Toxizität der ganzen Stoffklasse zukommt. Dies erklärt wiederum die Erkrankungshäufigkeit sowie die teilweise berichteten sehr geringen, minimal toxischen Dosen: Nach STAEHELIN (77) bewirkten schon 0,5 g eines Trikresylphosphats mit etwa 30 % Ortho-Anteil bei einem Erwachsenen Lähmung.

Die bisherige Literaturmeinung, die Toxizität eines technischen Produkts laufe seinem Gehalt an Triorthokresylphosphat parallel, muß nun dahingehend korrigiert werden, daß die Giftigkeit vorwiegend auf dem Gehalt an Mono-ortho-Estern beruht, die in Mischpräparaten mit etwa 30 % Orthokresolgehalt relativ am häufigsten auftreten. Auch das "technische Triorthokresylphosphat", das um 1930 die Ingwer-Lähmungen bewirkte, enthielt ja in nicht geringem Umfang gebundene m- und p-Anteile, und selbst in dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten, annähernd reinen Triorthokresylphosphat (vgl. Tab. 1) waren noch geringe Anteile an Phenol, m- und p-Kresol enthalten. Es liegt darum die Vermutung nahe, daß absolut reines Triorthokresylphosphat eine noch geringere paralytische Wirksamkeit besitzt, als sie für das hier verwendete Vergleichspräparat ermittelt wurde.

Über die Wirkungsmechanismen, die bei der Vergiftung mit Trikresylphosphat im Spiele sind, ist noch nichts Sicheres bekannt. Man glaubte eine Lösung dieser Frage gefunden zu haben, als BLOCH (138) die Hemmung der Serum-Cholinesterase durch Triorthokresylphosphat aufdeckte und EARL u. THOMPSON (139) die Aktivität der Pseudocholinesterase im

Nervengewebe des Huhns nach Vergiftung mit Triorthokresylphosphat stark vermindert fanden. Die Hypothese, daß die Cholinesterasehemmung eine anatomisch-manifeste Schädigung des Nervengewebes herbeiführe, ließ sich jedoch nicht mehr aufrechterhalten, nachdem MENDEL u. MYERS (136) nachgewiesen hatten, daß Ratten durch Triorthokresylphosphat nicht gelähmt werden, obwohl auch bei ihnen die Pseudocholinesterase des Gehirns fast vollständig gehemmt wird. In dieselbe Richtung weisen Befunde von BARNES u. DENZ (140), die eine große Zahl von Stoffen mit starker Cholinesterase-Hemmwirkung, aber ohne Lähmungswirkung untersuchten. - Ob eventuell durch Tri-kresylphosphat weitere, im biochemischen Verhalten ähnliche Enzyme blockiert werden, die für den Stoffwechsel des Nervengewebes lebenswichtige Bedeutung haben, müssen zukünftige Untersuchungen klären.

IV. Z U S A M M E N F A S S U N G

Seit etwa 60 Jahren sind zahlreiche Massen-, Gruppen- und Einzelvergiftungen durch Tri-kresylphosphat, eine in der Technik vielfältig verwendete Substanz, bekannt geworden. Die umfangreiche kasuistische Literatur wird gesichtet und anhand der verschiedenen Vergiftungswellen abgehandelt. Dazu zählen die Lähmungen nach Einnahme von Kreosotphosphat, die "Ingwer-Lähmungen" in USA, die "Apiollähmungen" in Europa, die "Ölvergiftungen" der Kriegs- und Nachkriegszeit, Vergiftungen durch Gebrauch von mit Tri-kresylphosphat weichgemachten Kunststoffen sowie etliche gewerbliche Vergiftungen.

Nach der bisherigen Literaturmeinung galt die Toxizität eines technischen Tri-kresylphosphats als proportional seinem Gehalt an gebundenem o-Kresol; entsprechend soll Tri-orthokresylphosphat die maximale Toxizität besitzen. Dem widersprechen neue Befunde von NEUMANN u. HENSCHLER (131), wonach technische Produkte mit 30 % gebundenem o-Kresol zehnfach toxischer sind als reines Tri-orthokresylphosphat. Um die Ursache für diese überraschenden Ergebnisse aufzuklären, wurden in der vorgelegten Arbeit alle isomeren Tri-kresylphosphorsäureester mit Ausnahme der schon als ungif-

tig bekannten Trimetakresylphosphat und Triparakresylphosphat auf ihre Wirkungsstärken in Versuchen an Hühnern untersucht.

Dabei ergab sich, daß alle orthokresolhaltigen Tri-kresylphosphat-Mischester lähmend wirken, während die beiden ortho-freien Ester m-m-p-Trikresylphosphat und m-p-p-Trikresylphosphat von Lähmungswirkung frei sind. Von den ortho-haltigen Mischestern erreichten die Mono-ortho-Ester eine Wirkungsschwelle von $0,025 \text{ cm}^3/\text{kg}$, die Di-ortho-Ester eine solche von $0,05 \text{ cm}^3/\text{kg}$; bei Triorthokresylphosphat lag sie zwischen den Dosen $0,2$ und $0,4 \text{ cm}^3/\text{kg}$. Zwischen den Toxizitäten der Isomeren mit einem, zwei und drei Orthokresylresten im Molekül besteht also ein Verhältnis wie $10 : 5 : 1$. Ein vergleichsweise angesetztes technisches Tri-kresylphosphat mit etwa 30 % Orthokresol-Anteil hatte dieselbe Wirkungsstärke wie die Mono-ortho-Ester.

Diese Ergebnisse erklären die hohe Giftigkeit der in Deutschland bis in die Nachkriegszeit verwendeten technischen Tri-kresylphosphate mit Ortho-Gehalten von etwa 30 % : Sie bestehen hauptsächlich aus Mono-ortho-Estern und besitzen somit die vergleichsweise höchste Toxizität der überhaupt möglichen Estergemische.

Die bisherige Literaturmeinung ist dahingehend zu korrigieren, daß die Toxizität eines technischen Tri-kresylphosphats nicht seinem Gehalt an gebundenem o-Kresol parallel geht; sie wird vielmehr von den Mischestern mit o-Kresylresten (hauptsächlich den Mono-o-Estern) getragen. Für die unseres Wissens erstmalige Beobachtung, daß Stoffe mit einer toxophoren Gruppe stärker giftig wirken als deren Isomere mit mehreren solchen Gruppen, ist noch keine Erklärung möglich.

Da sich die Hypothese, die anatomischen Veränderungen am Nervengewebe würden durch Cholinesterase-Hemmung ausgelöst, inzwischen als unhaltbar erwies, steht die Aufklärung des Wirkungsmechanismus der Tri-kresylphosphatvergiftung noch aus.

Herrn Professor Dr. Dr. W. N e u m a n n sage ich
ergebensten Dank für sein verständnisvolles Entgegenkommen
und die an seinem Institut gebotene Arbeitsmöglichkeit.

Herrn Privatdozenten Dr. D. H e n s c h l e r
danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für
seine stete Hilfsbereitschaft.

V. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. WEBER, M. L.: Med. Bull. Veterans Admin. (Wash.) 13, 228 (1937)
2. MILLIS, E. R.: J. Kansas Med. Soc. 31, 359 (1930)
3. GOLDFAIN, E.: J. Oklahoma Med. Ass. 23, 191 (1930)
4. SMITH, M. I., E. ELVOVE, P. J. VALAER, W. H. FRAZIER and G. E. MALLORY: Publ. Health Rep. (Wash.) 45, 1703 (1930)
5. SMITH, M. I., E. ELVOVE and W. H. FRAZIER: Publ. Health Rep. (Wash.) 45, 2509 (1930)
6. SMITH, M. I. and E. ELVOVE: Publ. Health Rep. (Wash.) 46, 1227 (1931)
7. SMITH, M. I. and R. D. LILLIE: Arch. Neurol. Psychiatr. (Chicago) 26, 976 (1931)
8. SMITH, M. I., E. W. ENGEL and E. F. STOHRMAN: Publ. Health Rep. (Wash.) 47, 1 (1932)
9. BENNET, C. R.: South. Med. J. 23, 371 (1930); Ref. Zbl. ges. Neurol. 57, 108 (1930)
10. BOWDEN, D. T., L. A. TURLEY and H. A. SHOEMAKER: Amer. J. Publ. Health (Albany) 20, 1179 (1930)
11. HARRIS, S. jr.: South. Med. J. 23, 375 (1930); Ref. Zbl. ges. Neurol. 57, 107 (1930)
12. JETER, H.: J. Amer. Med. Ass. 95, 112 (1930)
13. HUME, E. E.: Mil. Surgeon (Wash.) 67, 621 (1930); Ref. Zbl. ges. Neurol. 58, 827 (1931)
14. MERRIT, H. H. and M. MOORE: N. England J. Med. 203, 4 (1930); Ref. Zbl. ges. Neurol. 57, 666 (1930)
15. CRANDALL, F. G.: California Med. 35, 180 (1931); Ref. Zbl. ges. Neurol. 62, 353 (1932)
16. GOODALE, R. H. and M. B. HUMPHREYS: J. Amer. Med. Ass. 96, 14 (1931)
17. VONDERAHE, A. R.: Arch. Neurol. Psychiatr. (Chicago) 25, 29 (1931); Ref. Zbl. ges. Neurol. 59, 651 (1931)
18. WILSON, G.: N. Y. State J. Med. 31, 70 (1931); Ref. Zbl. ges. Neurol. 59, 651 (1931)
19. BURLEY, B. T.: J. Amer. Med. Ass. 98, 298 (1932)
20. KIELY, C. E. and M. L. RICH: Publ. Health Rep. (Wash.) 47, 2039 (1932)
21. KIDD, J. G. and O. R. LANGWORTHY: Johns Hopkins Hosp. Bull. 52, 39 (1933)

22. ZELIGS, M. A.: J. Nerv. Ment. Dis. 87, 464 (1938)
23. ARING, Ch. D.: Brain 65, 34 (1942)
24. ITALLIE, L. van, A. HARMSMA u. L. W. van ESVELD: Pharmaceut. wbl. (Amsterdam) 68, 1108 (1931)
25. BOUWMAN, L. u. J. LOBSTEIN: Ned. tschr. geneesk. 1931, 2595
26. BROUWER: Ned. tschr. geneesk. 1931, 5064
27. STANOJEVIC, L. u. V. VUJIC: Med. Klin. 1931, 1821
28. TER BRAAK, J. W. G.: Ned. tschr. geneesk. 1931, 2329
29. JAGDHOLD, H.: Dtsch. med. Wschr. 1932, 623
30. HELLMUTH, K. u. R. GRÜN: Dtsch. med. Wschr. 1932, 695
31. ITALLIE, L. van: Pharmaz. Presse 1932, H. 7
32. JUHASZ-SCHÄFFER, A.: Klin. Wschr. 1932, 1232
33. KASTAN, M.: Dtsch. med. Wschr. 1932, 1288
34. KELLER, J.: Münch. med. Wschr. 1932, 1501
35. LESCHKE, E.: Münch. med. Wschr. 1932, 1790
36. MANN, L.: Dtsch. med. Wschr. 1932, 734
37. MISGELD, J.: Dtsch. med. Wschr. 1932, 1925
38. RECHNITZ, E.: Münch. med. Wschr. 1932, 100
39. RENNER, A.: Münch. med. Wschr. 1932, 693
40. REUTER, A.: Klin. Wschr. 1932, 286
41. ROGER, H.: Rev. Neurol. (Paris) 39, 1427 (1932)
42. SCHALTENBRAND, G.: Dtsch. med. Wschr. 1932, 994
43. SCHELLONG: Dtsch. med. Wschr. 1932, 602
44. SCHULTZ, J. R.: Dtsch. med. Wschr. 1932, 855
45. TER BRAAK, J. W. G. u. R. CARILLO: Dtsch. Zschr. Nervenhk. 125, 86 (1932)
46. WITTKE, J.: Med. Welt 1932, 916
47. WULLENWEBER: Münch. med. Wschr. 1932, 1433; 1807
48. ESVELD, L. W. van: Ber. Zentrallab. öff. Gesundheitspfl. (Utrecht) 1933, 698
49. GEITHNER, R.: Dtsch. med. Wschr. 1933, 773
50. HAUPTMANN, A.: Münch. med. Wschr. 1933, 121
51. HERRMANN, M.: Slg. Vergiftungsf. 4, A 344, 129 (1933)
52. HOROVITZ, F.: Cluj. med. 14, 152 (1933); Ref. Zbl. ges. Neurol. 68, 783 (1933)
53. JAGDHOLD, H.: Slg. Vergiftungsf. 4, A 343, 125 (1933)
54. KALBFLEISCH, L.: Arch. exper. Path. Pharmak. 171, 439 (1933)
55. NIKOLITCH, A. u. I. ALFANDARY: Encéphale (Paris) 28, 116 (1933)

56. SCHÄCHTER, M.: Miscarea med. Romana 6, 91 (1933); Ref. Zbl. ges. Neurol. 68, 563 (1933)
57. SEIFFERT, J.: Zbl. Gynäk. 1933, 1223
58. WUITE, J. J.: Ned. tchr. geneesk. 1933, 795
59. ALAJOUANINE, Th., Th. HORNET, F. SIGUIER u. F. EYRAUD: Rev. Neurol. (Paris) 67, 740 (1937); Ref. Zbl. ges. Neurol. 87, 74 (1938)
60. DENISON, R. and J. C. YASKIN: J. Amer. Med. Ass. 104, 1812 (1935)
61. MEDNIKJAN, G. A. u. S. A. MIRSOJAN: Arch. internat. pharmacodyn. therap. 53, 248 (1936)
62. ROGER, H. u. M. RECORDIER: Ann. méd. (Paris) 35, 44 (1934)
63. CHAUMIER, E.: Zit. nach 62.
64. LOROT, H.: Thèse Paris 1899; Zit. nach 62.
65. WERTHEIM-SALOMONSON, J. K. A.: Neurol. Zbl. 25, 434 (1906)
66. LOEWENFELD, L.: Zbl. Nervenhk. 26, 237 (1903)
67. HUET, W. G.: Neurol. Zbl. 26, 60 (1907)
68. SANZ, E. F.: Siglo méd. (Madrid) 1908; Ref. Münch. med. Wschr. 1908, 2249
69. JAKSCH, R. v.: Die Vergiftungen, 2. Aufl., S. 362, Wien u. Leipzig 1910
70. BERTOLANI, A.: Riv. sper. freniatr. 40, 113 (1914)
71. BARRE: Zit. nach 62.
72. ROGER, H. u. M. SIMEON: Zit. nach 62.
73. HENSCHLER, D.: Klin. Wschr. 1958, 684
74. GROSS, E. u. A. GROSSE: Arch. exper. Path. Pharmak. 168, 473 (1932)
75. SAMPSON, B. F.: Bull. Off. internat. hyg. publ. (Paris) 30, 2601 (1938); Ref. Zbl. ges. Neurol. 93, 134 (1939)
76. DEBRE, R. u. H. BLOC: Bull. Soc. méd. hop. Paris 54, 1726 (1938)
77. STAHELIN, R.: Schweiz. med. Wschr. 71, 1 (1941)
78. WALTHARD, K. M.: Schweiz. Arch. Neurol. 48, 149 (1941)
79. WALTHARD, K. M.: Schweiz. Arch. Neurol. 49, 263 (1942)
80. ISELIN, E.: Mitt. Lebensmittelunters. (Bern) 41, 33 (1949)
81. JORDI, A. U.: J. Aviat. Med. 1952, 623
82. FLÜGEL, F. u. G. CICHON: Nervenarzt (Berlin) 15, 249 (1942)
83. HUMPE, F.: Münch. med. Wschr. 1942, 448
84. CREUTZFELD, H. G. u. G. ORZECOWSKY: Slg. Vergiftungsf. 12, C 64, 147 (1942)
85. HEUBNER, W.: Slg. Vergiftungsf. 13, A 971, 185 (1944)
86. CLAUBERG, K. W.: Dtsch. Aerztebl. 1943, H. 4

87. GRUNZ, M.: Med. Klin. 1944, 199
88. BRAUN, E.: Dtsch. med. Wschr. 1944, 118
89. GUILLAIN, G. u. P. MOLLARET: Compt. rend. Soc. biol. (Paris) 138, 76 (1944)
90. STÖCKMANN, A.: Med. Diss. Göttingen 1945
91. KRÜGER, S.: Dtsch. med. Wschr. 1947, 329
92. VOGEL, P.: Dtsch. med. Wschr. 1947, 500
93. SEMLER, R. u. H. HIRSCHMANN: Aertzl. Wschr. 1947, 981
94. SCHEID, W.: Nervenarzt (Berlin) 18, 56 (1947)
95. WIECK, F. C.: Med. Diss. Leipzig 1947
96. WINTER, K.: Med. Diss. Frankfurt a. M. 1947
97. KEYSERLINGK, H. v.: Med. Klin. 1947, 27
98. OERTER, W.: Med. Diss. München 1947
99. KEYSERLINGK, H. v.: Med. Mschr. (Stuttgart) 1948, 65
100. SCHMITT, H.: Med. Diss. Heidelberg 1948
101. SCHINZ, K.: Med. Diss. Marburg 1948
102. STIEHLER, K.: Med. Diss. Leipzig 1948
103. KORTHAUS, D.: Med. Klin. 1949, 1543
104. SCHULZE, J.: Med. Diss. Marburg 1949
105. QUENSEL, F. u. V. BÖHLAU: Zschr. ärztl. Fortbild. 44, 105 (1950)
106. PARNITZKE, K. H.: Dtsch. Gesd. wes. 1946, 666
107. PARNITZKE, K. H.: Aertzl. Wschr. 1948, 684
108. SUSSER, M. u. Z. STEIN: Brit. J. Industr. Med. 14, 111 (1957)
109. PARNITZKE, K. H.: Aertzl. Wschr. 1947, 1102
110. PARNITZKE, K. H.: Psychiat., Neurol. med. Psychol. (Leipzig) 4, 86 (1952)
111. ELSAESSER, K. H.: Dtsch. Gesd. wes. 3, 168 (1948)
112. BILECKI, G. u. E. SCHILF: Dtsch. Zschr. Nervenhk. 166, 45 (1951)
113. KNOLLE, A.: Münch. med. Wschr. 1951, 2297
114. MIDDENDORF, E.: Slg. Vergiftungsf. 14, 115 (1952)
115. HETTLER, W. u. K. G. BERGNER: Slg. Vergiftungsf. 14, 339 (1953)
116. GÄRTNER, W. u. K. H. ELSAESSER: Arch. Gewerbepath. (Berlin) 12, 1 (1943)
117. HUNTER, D., K. M. A. PERRY u. R. B. EVANS: Brit. J. Indust. Med. 1, 227 (1944)
118. MICHAUD, L.: Bull. Acad. suisse sc. méd. 1, 97 (1944)
119. MERTENS, H. G.: Arch. Psychiatr. Zschr. Neurol. 179, 458 (1948)
120. KIRCHEISEN: Berufsgenossensch. 1949, 31

121. SROKA, K.: Dtsch. Gesd. wes. 1952, 127
122. BOCK, E. u. V. BOCKOVÁ: Lék. listy (Brünn) 7, 400 (1952)
123. BOCK, E., V. BOCKOVÁ, K. KAMENIK, O. SAHANEK u. J. STANEK:
Lék. listy (Brünn) 7, 490 (1952)
124. GROETSCH, H.: Arch. Toxikol. 15, 159 (1954)
125. RODENACKER, G.: Die chemischen Gewerkekrankheiten, Leipzig 1954
126. BIDSTRUP, P. L. u. J. A. BONNELL: Chem. and Ind. 24, 674 (1954)
127. LEONHARD, K.: Nervenarzt (Berlin) 26, 457 (1955)
128. HEIM, R.: Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 1763 (1883)
129. LEHMANN, K. B. u. F. FLURY: Toxikologie und Hygiene der techni-
schen Lösungsmittel, Springer-Verlag, Berlin 1938, S. 180
130. HEESCH, A.: Dtsch. Lebensmittel-Rdsch. 4, 93 (1949)
131. NEUMANN, W. u. D. HENSCHLER: Naturwissenschaften 44, 329 (1957)
132. HINE, Ch. H., M. K. DUNLAP, E. G. RICE, M. M. COURSEY, R. M. GROSS
u. H. H. ANDERSON: J. Pharmacol. Exper. Therap. 116, 227 (1956)
133. WURZSCHMITT, B.: Z. analyt. Chem. 129, 233 (1949)
134. STOLTENBERG, H.: Z. analyt. Chem. 146, 181 (1955)
135. BURROWS, G.: J. Soc. Chem. Ind. (London) 1946, 360
136. MENDEL, B. u. D. K. MYERS: Nature (London) 170, 928 (1952)
137. HODGE, H. C. u. J. H. STERNER: J. Pharmacol. Exper. Therap.
79, 225 (1943)
138. BLOCH, H.: Helvet. med. acta 8, Suppl. 7, 15 (1941)
139. EARL, C. J. u. R. H. S. THOMPSON: Brit. J. Pharmacol. 7, 685 (1952)
140. BARNES, J. M. u. F. A. DENZ: J. Path. Bact. 65, 597 (1953)

L E B E N S L A U F

Am 14. August 1931 wurde ich als Sohn des Bahnbeamten Johann Bayer und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Eigel, in Iglau (Mähren) geboren. Ich besuchte die Volksschule in Iglau, später in Zwittau, und ab Herbst 1941 die Oberschule in Zwittau. Am 9. Mai 1945 verlor mein Vater im Reichsbahndienst das Leben. Im März 1946 wurden meine Mutter und ich nach Deutschland ausgewiesen. Ab April 1947 setzte ich, zunächst in Wertheim am Main, meine Schulausbildung fort und legte im Juni 1950 am Realgymnasium Würzburg das Abitur ab. Mein Medizinstudium begann ich mit dem Wintersemester 1950/51 an der Universität Würzburg und bestand hier im April 1953 die Ärztliche Vorprüfung. Nach drei eingeschalteten chemischen Semestern studierte ich im Wintersemester 1954/55 und im Sommersemester 1955 zwei klinische Semester an der Universität Wien und war daneben am dortigen Pharmakologischen Institut tätig. Für die restlichen vier klinischen Semester kehrte ich nach Würzburg zurück und beendete hier das Medizinstudium im Juni 1958 mit dem Bestehen der Ärztlichen Prüfung.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Hansbühner, J. 5

